

COMPLICAÇÕES EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

COMPLICATION OF CYSTIC FIBROSIS

Isabella Scattolin¹, Claudio Ricachinevsky²

RESUMO

A Fibrose Cística é uma doença genética, complexa, que compromete principalmente os aparelhos respiratório e digestivo. O diagnóstico precoce e o avanço das estratégias terapêuticas têm levado a um marcado aumento da sobrevida; no entanto, as complicações respiratórias e digestivas têm contribuído significativamente para importante morbimortalidade especialmente nos pacientes adultos. A progressão da doença respiratória pode causar complicações tais como hemoptise, pneumotórax e reações de hipersensibilidade pela colonização da via aérea por fungos. A doença gastrointestinal pode também ser complicada pela síndrome da obstrução intestinal distal.

Palavras-chave: Fibrose cística; hemoptise; aspergilose broncopulmonar alérgica; pneumotórax; síndrome da obstrução intestinal distal

ABSTRACT

Cystic Fibrosis is a complex genetic disease that damages especially the respiratory and the digestive systems. An early diagnosis and the advances in therapeutic strategies have led to a remarkable increase in survival rates. However, respiratory and digestive complications still contribute significantly to important mortality, especially in adult patients. The progress of respiratory disease may result in complications such as hemoptysis, pneumothorax and hypersensitivity reactions due to fungi colonization of the airways. The gastrointestinal disease has also led to complications such as the distal intestinal obstruction disease.

Keywords: Cystic fibrosis; haemoptysis; allergic bronchopulmonary aspergillosis; pneumothorax; distal intestinal obstructive syndrome

Rev HCPA 2011;31(2):197-202

Hemoptise

A hemoptise é uma complicação frequente nos pacientes com fibrose cística (FC). A fisiopatogenia nesse grupo de pacientes deve-se a neoformação vascular de artérias brônquicas ocasionada por uma reação inflamatória persistente das vias aéreas (1). Oitenta por cento das hemoptises volumosas têm origem nas artérias brônquicas e costumam ser uma complicação nos pacientes com doença pulmonar avançada (2). A presença de expectoração de escarro com pequeno volume de sangue geralmente é proveniente de vasos da via aérea e não costuma progredir nem causar risco de vida.

As características do sangramento dependem principalmente da gravidade da infecção, do tamanho da erosão vascular, da pressão vascular e dos fatores de coagulação tais como deficiência de vitamina K e presença de trombocitopenia induzida por fármacos ou por hiperesplenismo (3). O volume do sangramento diário é definido como leve (< 0,5 ml), leve a moderado (5-240 ml), maciço (>240 ml) (4) ou recorrente (<100 ml/dia) (5) por vários dias. Na maior parte das vezes o sangramento costuma ser leve a moderado. Um estudo norte-americano de pacientes com FC, durante 10 anos de acompanhamento, mostrou uma incidência média de 0,87% ao ano de ocorrência de hemoptise maciça e aproximadamente 4% desses pacientes

apresentaram pelo menos um episódio durante o período de observação; esta complicação teve correlação com a idade e com doença pulmonar avançada. Os principais fatores de risco associados foram à presença de *Staphylococcus aureus* evidenciada na cultura de escarro e diabetes (5).

O manejo da hemoptise depende basicamente do seu volume. A recomendação para todos os pacientes é a suspensão dos fármacos que interfiram na função das plaquetas, tais como antiinflamatórios não hormonais e assegurar que não haja deficiência de vitamina K. A hemoptise é considerada como resultado de infecção respiratória ou mesmo uma manifestação de exacerbação pulmonar, o que justifica o emprego de antibióticos, independente do volume do sangramento. A fisioterapia respiratória deve ser adaptada para cada paciente, recomenda-se que o uso dessas manobras sejam mantidas nos casos de hemoptise leve e suspensa por 12 à 18h após o último episódio de hemoptise maciça. As medicações inalatórias podem provocar irritação nas vias aéreas e induzir tosse ou broncoespasmo em alguns pacientes, entretanto não existe consenso para sua suspensão (4).

A hospitalização está sempre indicada nos pacientes com hemoptise maciça enquanto que pacientes que apresentam sangramento leve

1. Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.

2. Setor de Emergência; Setor de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Contato: Isabella Scattolin. E-mail: scatto@terra.com.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

não requerem hospitalização. Em muitas ocasiões a internação está indicada quando é difícil prever o volume de hemoptise, na presença de exacerbação pulmonar, doença pulmonar avançada, dificuldade de acesso aos serviços de emergência e em caso ansiedade por parte dos pacientes e familiares. Os pacientes com hemoptise maciça podem evoluir para o óbito devido à asfixia ou por hipovolemia (5). A primeira medida a ser adotada é a ressuscitação cardio-respiratória. Recomenda-se o uso de oxigênio, orientar o paciente a manter decúbito lateral do lado em que se supõe ser a origem do sangramento, corrigir possíveis distúrbios da coagulação e reposição de sangue quando necessária. A maioria dos episódios de hemoptise responde à conduta conservadora.

Os pacientes com hemoptise maciça persistente, recorrente ou clinicamente instável têm indicação de realizar embolização de artérias brônquicas como medida inicial. A broncoscopia é raramente utilizada na vigência de sangramento agudo; na presença de hemoptise maciça recomenda-se o uso de broncoscópio rígido, sob anestesia geral, que permite visualizar o local do sangramento, remover coágulos, conter a hemorragia através de tamponamento do local de sangramento com o uso de cateter de Fogarty ou lavagem com solução salina gelada. Pacientes com hipotensão ou choque hipovolêmico podem ser tratados com vasopressina endovenosa. O uso do ácido tranexâmico pode ser indicado nos casos de hemoptise recorrente na dose de 15-25mg/Kg três vezes ao dia (máximo 1,5 gr/dose). A lobectomia é indicada com último recurso terapêutico (6).

Aspergilose broncopulmonar alérgica

Aspergillus é um fungo que se encontra amplamente distribuído no solo, na água, em vegetais e em qualquer matéria orgânica em decomposição, onde se pode isolar uma grande variedade de conídios (7). Devido a sua facilidade de dispersão permanecem em suspensão no meio ambiente e podem ser inalados. Em aproximadamente 90% dos casos a doença pelo *Aspergillus* (aspergilose) é causada pela espécie do gênero *fumigatus* (8). A aspergilose pode se manifestar sob diferentes formas no aparelho respiratório tais como aspergiloma, aspergilose crônica necrotizante, aspergilose invasiva e aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA). O isolamento de *Aspergillus fumigatus* (AF) nas secreções respiratórias de pacientes com FC é relativamente frequente (9-57%). A simples presença deste agente não está relacionada à maior deterioração da função pulmonar (9).

A ABPA é uma complicação bem reconhecida nos pacientes com FC, mas os dados de prevalência são muito variáveis nos diversos estudos (6-25%), o que pode ser justificado pela inexistência de um critério uniforme para o diag-

nóstico e pelo uso de antibióticos, especialmente sob forma inalatória (9). Segundo os registros europeu e norte-americano de FC há uma maior incidência em crianças com mais de seis anos de idade e nos adolescentes com comprometimento da função pulmonar e com infecção respiratória crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Candida albicans* (10,11).

A ABPA resulta de uma reação de hipersensibilidade aos esporos de *A. fumigatus*, os quais ficam retidos nas vias aéreas pelo muco espesso. A liberação de alérgenos do AF desencadeia uma reação celular Th2 CD4, que provoca uma resposta imune humoral antígeno-específico IgG e IgE. A interação desses anticorpos com os antígenos do AF na via aérea leva à ativação do complemento e dos mastócitos, com liberação de mediadores e produção de citocinas (interleucinas IL-4 e IL-5) (9) provocando o agravamento da obstrução brônquica pela inflamação de caráter mononuclear e eosinofílico persistente nas vias aéreas com subsequente dano pulmonar.

As manifestações clínicas e os achados radiológicos muitas vezes se sobrepõem à doença respiratória subjacente dificultando o diagnóstico. A ABPA deve ser suspeita quando houver pouca resposta ao tratamento convencional da FC ou na presença de manifestações clínicas tais como sibilância, dispnéia, febre, mal estar, tosse produtiva com expectoração de moldes brônquicos e dor torácica. Algumas vezes os pacientes são assintomáticos (12). Na radiografia de tórax podem ser identificados infiltrados pulmonares persistentes ou recorrentes e áreas atelectásicas. A tomografia de tórax é mais sensível para detectar a presença de bronquiectasias centrais.

Os critérios de diagnóstico estabelecidos em diferentes centros são semelhantes; no Reino Unido (tabela 1) (13) e na *Cystic Fibrosis Foundation of North América* (tabela 2) (14) são consideradas as manifestações clínicas, os testes sorológicos e microbiológicos e as alterações radiológicas. Ambos preconizam um *screening* anual para detecção precoce desta complicação.

Tabela 1 - The UK Cystic Fibrosis Trust 2002.

Sintomas de asma
Alterações radiológicas recentes
IgE sérica total > 500 IU/ml ou aumento de quatro vezes os títulos de IgE
Aumento dos títulos de IgE específica (RAST) ou testes cutâneos positivos para <i>A. fumigatus</i>
Eosinofilia sanguínea > 500/mm ³
Cultura positiva para <i>A. fumigatus</i> ou presença de hifas no escarro

Tabela 2 - Cystic Fibrosis Foundation of North America.

Deterioração clínica aguda ou subaguda
IgE sérica > 1000 IU/ml
Reação cutânea imediata > 3mm ou aumento da IgE específica ao <i>A. fumigatus</i>
Precipitinas (anticorpos IgG) ao <i>A. fumigatus</i>
Alterações radiológicas recentes ou recorrentes

O diagnóstico e tratamento precoce da ABPA são de suma importância para que se possa prevenir lesões pulmonares irreversíveis, tais como as bronquiectasias, fibrose e comprometimento da função pulmonar (9). O tratamento da ABPA visa diminuir a reação inflamatória e imunológica através do uso de corticosteróides e atenuar o estímulo antigênico através de antifúngicos.

Paterson et al. classificaram a ABPA em cinco estágios para fins de tratamento (15). Os corticosteróides sistêmicos são a droga de escolha e a dose varia conforme o estágio da doença. Na fase aguda (estágio I), caracterizada por obstrução reversível das vias aéreas, a dose inicial é de 0,5 -1,0 mg/Kg/dia por 14 dias com redução gradual e suspensão em 3 a 6 meses através do monitoramento da resposta clínica e dos níveis seriados de IgE. A fase de remissão (estágio II) é caracterizada pela melhora clínica, resolução dos infiltrados pulmonares e redução em 35% dos níveis de IgE. As exacerbações recorrentes (estágio III) são frequentes e são acompanhadas de aumento de no mínimo 100% do valor basal de IgE. O estágio IV ocorre quando o paciente é dependente de corticosteróide e apresenta, na tomografia de tórax, bronquiectasias centrais. Durante o estágio II (remissão) e estágio V (fase de fibrose), em que os níveis de IgE podem variar, não há indicação de corticoterapia. (16). O uso de antifúngicos (itraconazol) é recomendado nos pacientes com resposta parcial, recidiva, dependência, toxicidade e como poupador de esteróides segundo critérios da *Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference* (17). A anfotericina B pode ser utilizada através de nebulização, como alternativa, com boa tolerabilidade; entretanto os estudos descritos apresentam reduzido número de pacientes, diferentes regimes e formulações (18,19). Nos últimos anos, uso de omalizumabe, um anticorpo monoclonal, tem sido referido, no tratamento de ABPA nos pacientes com FC sem resposta ao tratamento convencional, porém os estudos publicados são escassos e limitados a relatos de casos (20,21).

Pneumotórax

Pneumotórax é uma reconhecida complicação em pacientes com FC. Reflete um enfraquecimento da aderência pleural, secundário à

progressão do processo inflamatório e ao significativo aumento da obstrução brônquica (7). A incidência de pneumotórax em pacientes com FC aumenta com a idade, sendo mais frequente na vida adulta. Flume et al. demonstraram uma diferença importante ao comparar a idade dos pacientes com pneumotórax. A proporção foi de 72,4% em pacientes maiores de 18 anos e 27,6% em menores de 18 anos. Segundo alguns autores, a incidência anual seria de 1:167 pacientes císticos por ano (22). Considerando a deterioração pulmonar e a idade, até 8% dos pacientes podem ser acometidos (24). A ocorrência de pneumotórax pode ser um indicador de mau prognóstico, porém não está claro que seja um fator independente ou esteja associado à gravidade da doença pulmonar (22). Há relatos de média de sobrevivência de 30 meses em pacientes que desenvolveram pneumotórax (6). A idade e a gravidade da obstrução da via aérea, associadas a um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) < 40% são os principais fatores de risco para o surgimento de pneumotórax. Também é mencionada a infecção respiratória por *Pseudomonas aeruginosa*, pela *Burkholderia cepacia*, ou pelo *Aspergillus* (22,7,23).

Considerando o diagnóstico, deve-se ter um elevado índice de suspeita nos pacientes com uma deterioração clínica inesperada, dor torácica e piora do padrão respiratório. Pneumotórax está relacionado a uma piora da função pulmonar, principalmente se não forem tomadas medidas para sua reversão. Importante relatar que pode não haver uma correlação direta entre o volume do pneumotórax e os sintomas clínicos (6). O tratamento do pneumotórax em pacientes com FC é similar aos demais pacientes; indica-se o uso de oxigênio e antibióticos pela possibilidade de estarem apresentando exacerbação da doença respiratória, pois a retenção ou o aumento de secreção na via aérea pode retardar a re-expansão do pulmão colapsado. A conduta é conservadora para os pacientes com pneumotórax pequeno e clinicamente estável, podendo ser manejados em casa, quando se deve levar em conta a confiabilidade no paciente e sua família e no acesso ao serviço médico caso ocorra uma piora clínica. Se o paciente estiver clinicamente instável, deve-se proceder à colocação de um dreno de tórax, tendo em mente que o escape de ar normalmente é proveniente de lobos superiores. Os pacientes com pneumotórax extenso devem ser submetidos à drenagem pleural independentemente do quadro clínico (7). Em alguns centros, há uma possibilidade de mortalidade em torno de 50% se o paciente permanecer com dreno de tórax por mais de uma semana (24). A intervenção cirúrgica está indicada quando não houver re-expansão pulmonar. Muitos pacientes apresentam recorrên-

cia do pneumotórax, com relatos de até 50% no mesmo lado e 40% no lado oposto. Para estes pacientes, indica-se a realização de pleurodese, que seria um tratamento mais definitivo, prevenindo a recorrência desta complicação (6). Ao realizar a pleurodese, provoca-se uma superfície cruenta entre as pleuras, com consequente adesão, através de um processo inflamatório (26). Para pacientes com FC, indica-se a pleurodese cirúrgica com abrasão pleural, pois este procedimento não traria dificuldades técnicas na necessidade de um futuro transplante pulmonar (7,6).

Segundo o Guideline da Sociedade Britânica de Cirurgia Torácica (BTS) a indicação cirúrgica deveria ser precoce e o objetivo seria a ressecção das lesões bolhosas, geralmente localizadas em lobos superiores criando condições de promover a sínfise das pleuras. A abordagem pleural se faz através de uma pequena toracotomia com pleurectomia que é um procedimento com taxa de recorrência em torno de 1% (25). Este procedimento também pode ser realizado por vídeo toracotomia. A opção deste método de abordagem cirúrgica encontra respaldo na literatura e está relacionadas a um menor tempo cirúrgico, menor necessidade de analgesia, melhora das trocas gasosas e menor tempo de permanência hospitalar. O risco de recorrência eleva-se quando comparado com a toracotomia aberta, atingindo cerca de 5%.

A pleurodese com infusão de substâncias químicas pode ser indicada para pacientes que não apresentem condições cirúrgicas. As substâncias que são passíveis de instilação são o talco e a tetraciclina através do dreno posicionado no espaço pleural, por toracotomia aberta ou por videotoracostomia. Apesar de não ser uma contra-indicação cirúrgica absoluta para o transplante, a reação inflamatória ocasionada por estas substâncias pode dificultar a remoção dos pulmões, prolongando o tempo de isquemia dos órgãos do doador e associando-se a sangramento excessivo no trans e pós-operatório de transplante pulmonar (6,22).

Recomenda-se aos pacientes com pneumotórax que não utilizem transporte aéreo, não levarem peso maior que 2,5kg e não realizem testes de função pulmonar até a resolução da lesão. Em relação à fisioterapia respiratória, pacientes com lesões pequenas devem manter as mesmas técnicas utilizadas. Preconizam-se técnicas de fisioterapia respiratória mais leve para os pacientes com pneumotórax de maior volume. As medicações inalatórias podem ser mantidas (6). Pacientes que estão em uso de BIPAP (Bi Level Positive Airway Pressure) podem apresentar com pneumotórax, pois são os mais comprometidos, por apresentar quadros obstrutivos importantes; neste caso o uso de BIPAP deve ser suspenso e o paciente obser-

vado com atenção, de preferência em unidade de cuidados especiais (7).

Síndrome da obstrução intestinal distal

A Síndrome da Obstrução Intestinal Distal (SOID) é uma das complicações gastrointestinais que acometem os pacientes císticos com certa frequência. Sua incidência é bem variável, com relatos de 2,5 a 6,2 episódios por 1000 pacientes por ano (6). Pode ocorrer em qualquer momento da vida do paciente, porém com o aumento da sobrevida tem se tornado mais comum nos adolescentes e adultos. Existe a tendência de alguns pacientes apresentarem recorrência do quadro o que frequentemente está associado à história de íleo meconial no período neonatal. Segundo uma série de casos esta associação tem uma variação entre 15 e 28%, podendo chegar a 44% em outra série (28,29). A grande maioria desses pacientes apresenta insuficiência pancreática e poucos casos são relatados em pacientes pancreato-suficientes (31). Outros fatores envolvidos são a prescrição de dose inadequada e/ou rápido aumento da dose de suplementos pancreáticos, desidratação e uso de medicamentos que alterem a motilidade intestinal por ocasionar alterações da viscosidade e do pH das secreções intestinais.

SOID é caracterizada pela presença de alterações clínicas e radiológicas decorrentes da obstrução ileocecal. Inicialmente era denominada equivalente do íleo meconial, mas a expressão SOID encontra respaldo na literatura como mais adequada para caracterizar e definir esta patologia. SOID completa é definida como uma obstrução intestinal evidenciada por vômitos de material bilioso, associada à presença de fezes palpáveis na ampola ileocecal, distensão abdominal e presença de níveis hidroaéreos no intestino delgado no estudo radiológico. SOID incompleta é caracterizada por dor abdominal aguda e/ou distensão abdominal e pela presença de fezes na ampola ileocecal, sem sinais de obstrução completa. A constipação intestinal pode se manifestar por dor abdominal, associada ao aumento da consistência das fezes presentes normalmente no cólon descendente, que alivia com medicamentos laxantes (26).

Na maior parte das vezes a realização de exame radiológico de abdômen é suficiente para diagnosticar SOID e diferenciá-lo de constipação intestinal. No entanto, e em situações especiais, outros exames tais como tomografia e ecografia abdominais, podem também auxiliar no diagnóstico diferencial de dor abdominal em pacientes com fibrose cística.

O enema com contraste hipertônico (ex: gastrografina) é recomendado tanto para diagnóstico como no tratamento desta patologia (6,27).

Conduta

Existem várias opções terapêuticas preconizadas na literatura com laxativos orais e enemas e apesar dos diversos centros adotarem condutas diferentes, a maioria dos tratamentos indicados apresenta uma boa taxa de sucesso (26). A instituição do tratamento deve ser realizada o mais rápida possível com o objetivo de desfazer a obstrução secundária a presença de fezes impactadas, evitando o sofrimento de alça intestinal e consequente intervenção cirúrgica (29).

Tratamento

Gastrografina oral (diatrizoate meglumine) recomendada nos pacientes com boa aceitação por via oral (26-28) estando contra-indicada em presença de vômitos e de obstrução intestinal completa. Por ser uma medicação bastante osmótica o paciente deve estar bem hidratado antes de seu uso e com reavaliações frequentes após sua utilização. Se não houver resposta satisfatória em 24 horas o tratamento pode ser repetido.

As doses recomendadas são:

< 15 kg: 25 ml diluído em 75 ml de água/suco.

15-25 kg: 50 ml diluído em 150 ml de água/suco

> 25 kg: 100 ml diluído em 200 ml de água/suco

A Gastrografina retal (diatrizoate sodium) tem seu uso indicado no caso de vômitos e obstrução intestinal total e sob supervisão de médico radiologista. O exame radiológico de abdômen deve ser realizado uma hora após o enema para excluir dilatação importante do intestino delgado que no caso levaria à indicação cirúrgica.

Polietileno glicol (PEG): utilizado por via oral ou por sonda naso-gástrica; a dose recomendada é de 25 a 40 ml/kg/hora até ocorrer eliminação retal em 4 a 10 horas (32).

N-acetilcisteína: oferecida por via oral ou por sonda naso-gástrica e diluída em líquido numa concentração de 50 mg/ml. A dose recomendada é 0,4 a 3 g (1 mês a 2 anos); 2 a 3 g (2 a 7 anos); 4 a 6 g (> 7 anos). Também pode ser utilizada a via retal. Esta medicação é muitas vezes indicada para pacientes que necessitam de cirurgia, podendo ser instilada durante o procedimento.

Deve-se salientar que após a resolução da impactação intestinal, o uso adequado das enzimas deve ser reavaliado, assim como efetuar tratamento com laxativos.

Indicação Cirúrgica: A cirurgia está indicada quando o tratamento clínico não obteve sucesso esperado ou na suspeita de isquemia e/ou perfuração intestinal. A técnica cirúrgica ideal ainda é controversa. A conduta mais ado-

tada pelos cirurgiões é a laparotomia e a ordenha manual das fezes para promover a desimpactação. Para facilitar a progressão das fezes pode ser administrado soro fisiológico morno, óleo mineral, N-acetilcisteína a 2 ou 4% ou gastrografina pela sonda naso-gástrica. A enterotomia é realizada raramente, geralmente em uma alça intestinal não comprometida proximal, a 10 cm do local onde as fezes estão impactadas. No final do procedimento, a enterotomia pode ser fechada ou pode ser transformada em enterostomia (ileostomia) aberta ou com tubo em "T". Nesta última, a extremidade do tubo é exteriorizada pela parede abdominal. Através da enterostomia podem ser administradas as substâncias citadas anteriormente. Outra alternativa, seria a realização de ressecção intestinal com anastomose primária na presença de necrose da alça intestinal. Esses dois últimos procedimentos não são comumente indicados; o cirurgião deve ter um alto índice de suspeita face a um paciente cístico que apresente sintomas de SOID, assim como um conhecimento das estratégias terapêuticas, clínicas cirúrgicas (28,33).

Constipação: A principal diferença entre SOID e constipação é que esta última tende a ser limitada ao reto. Doses excessivas de enzimas podem acarretar constipação (28). Deve-se verificar o uso e a dose adequada de enzimas, estimular uma dieta correta e de ingestão de líquidos e manter a rotina de evacuar após as refeições. As medicações indicadas são lactulose (20 ml 2x/dia) ou macrogol-polietilenoglicol (muvinlax – 1 a 2 sachês 2x/dia)(6).

REFERÊNCIAS

1. Brinson GM, Noone PG, Mauro MA, et al. Bronchial artery embolization for the treatment of hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1951-8.
2. Barben I, Ditchfield M, Carlin J, et al. Major hemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. *J Cyst Fibros*. 2003;2:105-11.
3. Hodson M, Geddes DM. In: *Cystic Fibrosis*. 1st ed. London: 1995. p. 247-8.
4. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:298-306.
5. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulse T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128:729-38.
6. Royal Brompton & Harefield. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis. 5th, 2011. Disponível em: wwwrbht.nhs.uk/childrencf. 59-60.
7. Del Palacio A, Alhambra A, Cuetara MS, Ponton J. Early diagnosis of invasive fungal infections caused by aspergillus and other emerging mycelial fungi. *Rev Iberoam Micol*. 2007;24(3):187-97.

8. Stevens DA. Clinical aspergillosis for basic scientists. *Med Mycol.* 2009;47(1):S1-4.
9. Thia LP, Lynn IMB. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2009; 10:37-42.
10. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European Epidemiological study. *Eur Respir.* 2000;16:464-71.
11. Geller DE, Kaplowitz H, Ligth MJ, Colin AA. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis in cystic fibrosis; reported prevalence, Regional distribution, and patient characteristic. Scientific Advisory Group, Investigator, and Coordinators of the Epidemiologic. Study of Cystic Fibrosis. *Chest.* 1999;116:639-46.
12. Virnig C, Bush RK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a US perspective. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13:67-71.
13. UK Cystic fibrosis trust antibiotic group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis, 2nd ed, 2002. Disponível em: www.cfrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/C_3200Antibiotic_treatment.pdf.
14. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003;37(Suppl 3):S225-64.
15. Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: natural classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med.* 1986;146: 916-8.
16. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327.
17. Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and Aspergillus infection in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:598-603.
18. Kuiper L, Ruijgrok EJ. A review on the clinical use of inhaled Amphotericin B. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2009;22:213-27.
19. Laoudi Y, Paolini JB, Grimfed A, et al. Nebulized corticosteroid and amphotericin B: an alternative treatment for ABPA? *Eur Respir J.* 2008;31:908-9.
20. Zirbes JM, Milla CE. Steroid-sparing effect of omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:607.
21. Van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax.* 2007;62:276.
22. Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest.* 2005;128(2):720-8.
23. MacDuff A, Tweedie J, McIntosh JA, Innes JA. Pneumothorax in cystic fibrosis: Prevalence and outcomes in Scotland. *J of Cystic Fibrosis.* 2010;9:246-9.
24. Macduff A, Anthony Arnould, Harvey. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii 18-ii 31.
25. Amin R, Noone PG, Ratjen F. Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD 007481
26. Houwen R, Colombo C, et al. Defining DIOS and Constipation in Cystic Fibrosis With a Multicentre Study on the Incidence, Characteristics, and Treatment of DIOS. *JPGN.* 2010;50(1):38-42.
27. Shash U, Shafiq Y, Khan MA. Gastrografin use in distal intestinal obstruction syndrome of cystic fibrosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007;19(1):58-60.
28. Karen S, Charles A. Distal Intestinal Obstructive Syndrome in Adults with Cystic Fibrosis. *Arch Surg.* 2008;143(6):601-3.
29. Morton J, Ansari N, et al. Distal Intestinal Obstruction Syndrome(DIOS) in Patients with Cystic Fibrosis After Lung Transplantation. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1448-53.
30. Littlewood J, Wolfe S, Conway S. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 2010;41:35-49.
31. Khoshoo V, Udall JN Jr. Meconium ileus equivalente in children and adults. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:153.
32. Taketomo C, et al. *Pediatric Dosage Handbook* 2010, 17 Edition
33. Scholler C, et al. Doença Gastrointestinal. *Fibrose Cística: Enfoque Multidisciplinar.* 2008;211-35.

Recebido: 03/05/2011

Aceito: 19/06/2011